

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.






**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

150

ANALGESIC MIXTURE

Patent number: JP55154917
Publication date: 1980-12-02
Inventor: JIYON REIMONDO DADOJINSUKII
Applicant: DU PONT
Classification:
- **International:** A61K31/485
- **European:**
Application number: JP19800064699 19800517
Priority number(s): US19790040281 19790518

Also published as:

 EP0019282 (A1)
 US4237140 (A1)
 EP0019282 (B1)
 IE801019L (L)
 IE49988 (B)

Abstract not available for JP55154917

Abstract of correspondent: **US4237140**

A composition consisting essentially of nalbuphine and acetaminophen gives unexpectedly enhanced analgesic activity.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

⑩ 日本国特許庁 (JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭55—154917

⑬ Int. Cl.³
A 61 K 31/485
// (A 61 K 31/485
31/165)

識別記号
AAH

庁内整理番号
6617—4C

6408—4C

⑭ 公開 昭和55年(1980)12月2日

発明の数 2
審査請求 未請求

(全 8 頁)

⑮ 鎮痛作用混合物

⑯ 特 願 昭55—64699

⑰ 出 願 昭55(1980)5月17日

優先権主張 ⑱ 1979年5月18日 ⑲ 米国(US)
⑳ 40281

㉑ 発 明 者 ジョン・レイモンド・ダドジン
スキー
アメリカ合衆国ニューヨーク州

イーストノースポート・キャリ
ンコート18番

㉒ 出 願 人 イー・アイ・デュボン・ド・ネ
モアース・アンド・カンパニー
アメリカ合衆国デラウェア州ウ
イルミントン・マーケットスト
リート1007番

㉓ 代 理 人 弁理士 山下白

明 細 書

1. 発明の名称 鎮痛作用混合物

2. 特許請求の範囲

- 1) 本質的に、(a)ナルブフィンまたはその薬物学的に適当な酸付加塩および(b)アセトアミノフェンよりなりしかも(a)：(b)の重量比が約1：2～約1：70であることを特徴とする、医薬組成物。
- 2) 重量比が約1：8～約1：60であることを特徴とする、前記第1項記載の組成物。
- 3) 重量比が約1：15～約1：50であることを特徴とする、前記第1項記載の組成物。
- 4) ナルブフィンを塩酸塩として存在せしめることを特徴とする、前記第1項記載の組成物。
- 5) 更に適当な薬学的担体を含有していることを特徴とする、前記第1項記載の組成物。
- 6) 哺乳動物に前記第1項記載の組成物の有効

鎮痛作用量を投与することを特徴とする、哺乳動物の疼痛を軽減する方法。

7) 哺乳動物に前記第2項記載の組成物の有効鎮痛作用量を投与することを特徴とする、哺乳動物の疼痛を軽減する方法。

8) 哺乳動物に前記第3項記載の組成物の有効鎮痛作用量を投与することを特徴とする、哺乳動物の疼痛を軽減する方法。

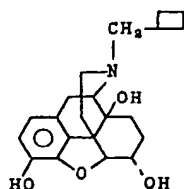
9) 哺乳動物に前記第4項記載の組成物の有効鎮痛作用量を投与することを特徴とする、哺乳動物の疼痛を軽減する方法。

3. 発明の詳細な説明

本発明は鎮痛活性を有する化合物の医薬組成物に関する。

米国特許第3,393,197号明細書は、N-シクロブチルメチル誘導体を含めて一般に「ナルブフィン(nalbuphine)」と呼ばれているN-置換-14

ーヒドロキシジヒドロノルモルフィン



を開示している。

例えば「J. Med. (Basel)」第1巻第74～89頁(1970)、「Pharmacologist」第10巻第189頁(1968)、「Drugs of the Future」第3巻第613～5頁(1977)は中等度の疼痛ないし激痛の制御のための鎮痛剤としてナルブフィンの使用を開示している。

「アセトアミノフェン」すなわちN-(4-ヒドロキシフェニル)アセトアミドは1893年に初めてVan Mering氏により医薬中において使用された。しかしそれが、鎮痛目的のためのアスピリンに代る有効な代替物として普及し

- 3 -

する予期せざる強化された鎮痛活性を示すこと、そして一方同様の1:10の組合せは統計学的に有意の鎮痛活性強化を示さないことを報告している。

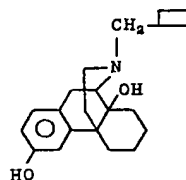
一層活性な鎮痛剤組合せは常に要求されている。その理由はそれらが減少した薬量での疼痛緩和の能力ある可能性を提供するからであり、そしてそれによつてさもなければ要求されるより高い薬量の結果生ずるであろう予期せざる副作用および毒性を減少させるからである。

本発明によればそれぞれ約1:2～約1:70の重量比のナルブフィンまたはその薬物学的に適当な付加塩およびアセトアミノフェンより本質的になる鎮痛剤組成物および動物の疼痛軽減のために前記組成物を使用する方法が提供される。

添付の図面はマウスのフェニルP-ベンゾキ

- 5 -

たのは1949年以降であつた。アセトアミノフェンは亜片アルカロイド(opioid)鎮痛剤例えばコデインを含む他の種々の薬物と共に広く投与されている。「The Pharmacological Basis of Therapeutics」第5版第348頁(1975年発行)は亜片アルカロイドの有効薬量はそのアスピリンの効果に対して付加されるようにアセトアミノフェンの鎮痛剤効果に多分付加するであろうと述べている。しかしながら「Arch. Int. Pharmacodyn.」第235巻第116～123頁(1978)は、「ブトルファノール(butorphanol)」



とアセトアミノフェンとの1:125混合物に關

- 4 -

ノン誘発苦痛に対するナルブフィンとアセトアミノフェンとの相互作用を示すグラフである。

(-)17-(シクロブチルメチル)-4,5α-エポキシモルフィナン-3,6α,14-トリオール(化学名を有するナルブフィン、ナルブフィンの薬物学的に適当な付加塩特に塩酸塩、およびアセトアミノフェンはすべて人およびその他の哺乳類において鎮痛作用を有している。本発明の組成物においては、ナルブフィンまたはその薬物学的に適当な付加塩およびアセトアミノフェンは約1:2～約1:70、好ましくは約1:8～約1:60、そして最も好ましくは1:15～1:50のナルブフィン/アセトアミノフェン重量比で組合せられている。これら化合物をこれらの範囲で組合せた場合得られた組成物は予期せざる強化された鎮痛活性を与える。すなわち得られる活性は個々の成分の活性の和

- 6 -

から予期される活性よりも大である。この好ましい範囲内の組成物は最高の鎮痛活性を与える。

本発明の組成物は、ナルブフィンおよびアセトアミノフェンの低減された薬量によつて疼痛の緩和を得る機会を与え、それによつてそうでない場合に個々の薬物成分の必要量から生ずるであろう副作用および毒性を減少させる。

本発明の鎮痛剤組合せは、動物体中におけるその薬剤の作用部位との活性薬剤の接触を生ぜしめる任意の手段によつて疼痛の処置のために投与することができる。本発明の組成物は薬物に関しての使用に対して利用できる任意の通常的手段によつて投与することができる。それは単独で投与することができる。しかしながらそれは一般には選ばれた投与経路および標準的薬学的方法に基づいて選ばれた薬学的担体と共に使用される。

- 7 -

活性成分は固体薬量形態例えばカプセル、錠剤および散剤または液体薬量形態例えばエリキシル、シロップおよび懸濁剤として経口的に投与することができる。

ゼラチンカプセルは活性成分および粉末担体例えば乳糖、蔗糖、マンニトール、澱粉、セルロース誘導体、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸その他を含有する。同様の希釈剤を使用して圧縮成形錠剤を製造することができる。錠剤およびカプセルは共に遅延放出性製剤として調製して数時間にわたつて薬物の連続放出を与えるようにすることができる。圧縮成形錠剤を糖コーティングまたはフィルムコーティングして不快な味を隠蔽させ、そして錠剤を環境から保護することができるし、あるいは胃腸管での選択的消化のために腸溶性コーティングを実施することができる。

- 9 -

特開 昭55-154917 (3)

投与される薬量は勿論既知のファクター例えば特定の薬剤の動的薬物学的特性およびその投与様式および経路、受入者の年齢、健康状態および体重、症状の性質および程度、同時に実施される処置の種類、処理の頻度および所望の効果により変動する。通常1日薬量は体重1Kg当たり約0.25~1.25mg (mg/Kg) のナルブフィンおよび約10.8~54 mg/Kg のアセトアミノフェンの1日薬量で活性成分が投与されるようなものでありうる。通常1日当たり2~5回に分割された薬量または遅延放出型での本発明の組成物の投与が所望の結果の獲得に有効である。

内的投与に適當な薬量形態(組成物)は1単位当たり約50mg~約600mgの活性成分を含有している。これら医薬組成物においては活性成分は通常は組成物の全重量基準で約0.5~95重量%の範囲で存在している。

- 8 -

経口投与用の液体薬量形態には着色剤および芳香剤を含有させて患者の受入れやすさを増進させることができる。

適當な薬学的担体はこの分野での標準的参考書である「Remington's Pharmaceutical Science」に記載されている。

本発明の組成物の投与に有用な薬学的薬量形態は次の実施例により説明することができる。

例 1

ナルブフィン/アセトアミノフェン錠剤(7.5/325mg)

処方	mg / 錠剤
アセトアミノフェン	325.00
蔗糖	1.00
ポビドン	8.00
精製水	10.00
変性澱粉	60.00
シリカゲル	11.00

- 10 -

ナルブフィン HCl 塩	7.50
微結晶質セルロース	262.50
ステアリン酸	15.00
	<hr/> 700.00mg

前記処方を使用して、通常の方法によつて、多数の錠剤を製造することができる。

例 2

ナルブフィン／アセトアミノフェン錠剤(7.5/500mg)

処方	mg / 錠剤
アセトアミノフェン	500.00
蔗糖	2.00
ポビドン	13.00
精製水	15.00
変性澱粉	45.00
シリカゲル	17.00
ナルブフィン HCl 塩	7.50
微結晶質セルロース	158.50
ステアリン酸	12.00
	<hr/> 770.00mg

- 11 -

蔗糖	1.00
ポビドン	8.00
精製水	10.00
変性澱粉	60.00
シリカゲル	11.00
ナルブフィン HCl 塩	40.00
微結晶質セルロース	230.00
ステアリン酸	15.00
	<hr/> 700.00mg

前記処方を使用して通常の方法によつて多数の錠剤を製造することができる。

例 4

ナルブフィン／アセトアミノフェン経口投与用液体

a) 処方 (1:43) (7.50/325mg/10ml)	量 / 10 ml
アセトアミノフェン	325.00mg
ナルブフィン HCl 塩	7.50mg
プロピレングリコール	2.00ml

- 13 -

前記処方を使用して通常の方法によつて多数の錠剤を製造することができる。

例 3

ナルブフィン／アセトアミノフェン錠剤

a) 処方 (1:16) (20/325mg/錠剤) mg / 錠剤

アセトアミノフェン	325.00
蔗糖	1.00
ポビドン	8.00
精製水	10.00
変性澱粉	60.00
シリカゲル	11.00
ナルブフィン HCl 塩	20.00
微結晶質セルロース	250.00
ステアリン酸	15.00
	<hr/> 700.00mg

b) 処方 (1:8) (40/325mg/錠剤) mg / 錠剤

アセトアミノフェン	325.00
-----------	--------

- 12 -

グリセリン	3.00ml
エタノール	0.85ml
ソルビトール溶液	3.00mg
安息香酸ナトリウム	10.00mg
芳香剤	0.01ml
精製水	10.00ml

b) 処方 (1:16) (20/325mg/10ml) 量 / 10 ml

アセトアミノフェン	325.00mg
ナルブフィン HCl 塩	20.00mg
プロピレングリコール	2.00ml
グリセリン	3.00ml
エタノール	0.85ml
ソルビトール溶液	3.00ml
安息香酸ナトリウム	10.00mg
芳香剤	0.01ml
精製水	10.00ml

- 14 -

c) 処方(1:8)(40/325mg/10ml)	量/10 ml
アセトアミノフェン	325.00mg
ナルブフィンHCl塩	40.00mg
プロピレングリコール	2.00ml
グリセリン	3.00ml
エタノール	0.85ml
ソルビトール溶液	3.00ml
安息香酸ナトリウム	10.00mg
芳香剤	0.01ml
精製水	10.00ml

前記処方を使用して、通常の方法によつて懸

口投与用液体を製造することができる。

例 5

ナルブフィン/アセトアミノフェンカプセル

a) 処方(1:43)(7.50/325mg/Cap)	mg/カプセル
アセトアミノフェン	325.00
ナルブフィンHCl塩	7.50

- 15 -

通常の技術を使用して前記処方で標準的2片硬質ゼラチンカプセルを充填することによつて多数のユニットカプセルを製造することができる。

本発明の組成物の予期せざる強化された鎮痛活性はマウスで実施された試験により証明される。チャールズ・リバー・ブリーディング・ラボラトリーズより入手された16~22時間絶食させそして試験時18~22g体重の雄CF₁系マウスが実験全体にわたつて使用された。すべてのマウスには2体積%の「ツーン80」(フィッシャー・サイエンティフィック・カンパニーの医薬用分散剤)をベヒクルとして含有しそして100%ポリソルベート80を含有する蒸留水中に完全に溶解させたアセトアミノフェンおよび/またはナルブフィン(塩酸塩として計算)を経口的に与える。20ml/Kgの薬量を使用

- 17 -

変性澱粉	95.90
二酸化珪素	0.60
粉 粉	6.00
	435.00
b) 処方(1:16)(20/325mg/Cap)	mg/カプセル
アセトアミノフェン	325.00
ナルブフィンHCl塩	20.00
変性澱粉	83.40
二酸化珪素	0.60
粉 粉	6.00
	435.00

c) 処方(1:8)(40/325mg/Cap)	mg/カプセル
アセトアミノフェン	325.00
ナルブフィンHCl塩	40.00
変性澱粉	63.40
二酸化珪素	0.60
粉 粉	6.00
	435.00

- 16 -

される。すべての薬量はコード化されそして観察者には不明のコードで試験は実施される。

マウスの抗フェニルキノン苦痛試験における鎮痛活性

種々の鎮痛剤群の鎮痛活性の検出および比較のための人における効率に良好な相関関係がある標準的方法はマウスにおけるフェニル-p-ベンゾキノン誘発苦痛の阻止である[「Proc. Soc. Exp. Biol. Med.」第118巻第763~766頁(1965)参照]。

種々の薬量のナルブフィンHCl、アセトアミノフェン、ナルブフィンHCl/アセトアミノフェン組合せ物またはベヒクルを腹腔投与したマウスに、チャレンジ薬量のフェニル-p-ベンゾキノンを経腔内注射する。フェニル-p-ベンゾキロンは5体積%の水中エタノール中溶液1ml当り0.1mgとして調製される。苦痛薬量は0.25

- 18 -

mg/20g の比率である 1.25 mg/Kg で注射された。評価のためには「苦痛」は全身の伸長または腹部の収縮により示される。フェニル-*p*-ベンゾキノン薬量を与えてから 5 分後から開始して 10 分間マウスの苦痛の有無を観察する。各マウスは通常 1 回だけ使用して捨てられる。

抗フェニルキノン苦痛試験においては、最初に各薬物に対して別々にそのピーク活性の時間を測定する。次いで各薬物単独および正確なナルブフィン HCl 塩/アセトアミノフェン比率のいくつかの薬量をピーク鎮痛効果時間またはその付近で経口的に与える。

すべての ED₅₀ 値はトムソンの移行平均法 [「Bacteriologioal Rev.」第 11 巻第 115 ~ 145 頁 (1945)] により数学的に決定される。そして 95% 信頼限界は、リッチフィールドおよびウィルコクソンの方法により計算さ

- 19 -

セトアミノフェンの相互作用は表 1 のデータおよび添付図面のロエベ (Loewe) 氏のアイソボログラム [「Pharm. Rev.」第 9 巻第 237 ~ 242 頁 (1957)] により示される。この図面においては別々に与えられた 2 種の薬物の ED₅₀ 値を結んだ斜めの線は、単純薬剤効果の単純相加を表わしている。この斜めの線の両側の破線はこの相加値を示す線に対する 95% 信頼限界を示している。この実線の下に入る (すなわち実線と原点の間) ED₅₀ 値は効果の活性化 (予期せざる増強) を示し、一方この実線の外側にくる ED₅₀ 値は 2 種の薬物の拮抗性を暗示する。原点から放射状に延びている 5 本の斜めの線は組合せ薬物薬量を与えられたマウスに使用されたナルブフィン HCl 塩とアセトアミノフェンとの薬量比を表わしている。各 ED₅₀ の点を通しての水平および垂直の短い線は 95% 信頼限界を示して

- 21 -

特開昭 55-154917(6)

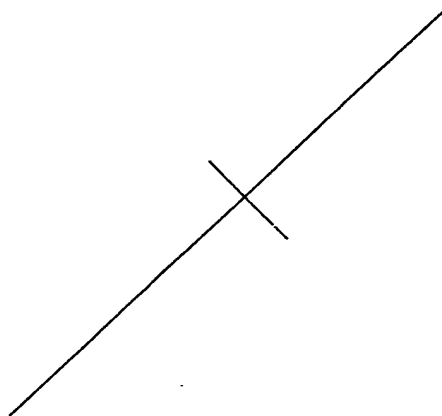
れる [「J. Pharm. Exp. Ther.」第 96 巻第 99 ~ 113 頁 (1949)]。本明細書に使用されている場合、ED₅₀ は試験群の 50% のマウスが鎮痛応答を示した薬量を意味している。

予備実験においては、ナルブフィン HCl 塩鎮痛作用のピーク時間は 5 分であり、そして ED₅₀ = 7.6 mg/Kg (95% 信頼限界 5.9 ~ 9.7) であった。アセトアミノフェン鎮痛作用に対するピーク時間もまた 5 分であり、その ED₅₀ = 119 mg/Kg (95% 信頼限界 86 ~ 165) であった。個々の薬物は共に同一時間にピーク効果を示すのであるから、ナルブフィン HCl 塩とアセトアミノフェンとの組合せ薬量 (前以つて一緒に混合して単一経口薬量とした) についてもまたその 5 分後の鎮痛効果調べた。

マウスにおけるフェニル-*p*-ベンゾキノン誘発苦痛に及ぼすナルブフィン HCl 塩およびア

- 20 -

いる。添付図面は 1:2 ~ 1:70 のナルブフィン HCl 塩/アセトアミノフェン比を有する本発明の組成物が予期せざる増強された活性を与えることを示している。その理由はこれら比率のものに対する ED₅₀ 値の 95% 信頼限界が相加値を示す線にオーバーラップしないからである



- 22 -

表 1

マウス抗フェニルキノン苦痛試験における経口投与ナルブフィン
HCL/アセトアミノフェン組合せ (N=30マウス/薬量)

薬 剤 組 合 せ (ナルブフィンHCL/ アセトアミノフェン)	薬 量 (mg/Kg)		ブロックさ れたマウス %	5 分後の ED ₅₀ (信頼限界 95%)	
	ナルブフィンHCL	アセトアミノフェン		ナルブフィンHCL	アセトアミノフェン
-	0	0	3.3%	-	-
(ナルブフィンHCLのみ)	1.9	0	10%		
	3.8	0	23%	8.58	-
	7.6	0	50%	(6.4-11.5)	
	15.2	0	63%		
	30.4	0	90%		
1:3.1	1.58	4.95	3.3%		
	3.17	9.9	17%	5.30	16.6
	6.33	19.8	63%	(4.26-6.59)	(13.3-20.7)
	12.7	39.6	93%		
	25.3	79.2	100%		
1:7.8	1.27	9.93	23%		
	2.54	19.9	23%	3.50	27.4
	5.07	39.7	73%	(2.7-4.5)	(21.2-35.3)
	10.1	79.4	90%		
	20.3	159	97%		
1:15.7	0.95	14.9	13%		
	1.9	29.8	40%	2.37	37.2
	3.8	59.5	70%	(1.86-3.03)	(28.6-48.4)
	7.6	119	97%		
	15.2	238	100%		

- 23 -

薬 剤 組 合 せ (ナルブフィンHCL/ アセトアミノフェン)	薬 量 (mg/Kg)		ブロックさ れたマウス %	5 分後の ED ₅₀ (信頼限界 95%)	
	ナルブフィンHCL	アセトアミノフェン		ナルブフィンHCL	アセトアミノフェン
1:31.4	0.63	19.8	20%		
	1.27	39.7	55%		
	2.53	79.3	60%	1.45	45.4
	5.1	159	97%	(1.14-1.85)	(35.5-58.0)
	10.1	317	100%		
1:7.8	0.32	24.8	10%		
	0.64	49.6	23%		
	1.27	99.2	43%	1.36	106
	2.54	198	70%	(1.08-1.72)	(83.1-135)
	5.08	397	100%		
(アセトアミノフェンのみ)	0	29.8	20%		
	0	59.5	23%		151
	0	119	50%	-	(113-203)
	0	238	55%		

- 24 -

4. 図面の簡単な説明

添付図面はマウスのフェニルローベンゾキノ
ン誘発苦痛に対するナルブフィンとアセトアミ
ノフェンとの相互作用を示すグラフである。

特許出願人 イー・アイ・デュポン・ド・ネモアース・
アンド・カンパニー

代理人 弁理士 山下

